

Л Е К Ц И Я

Поражение почек при системной красной волчанке: современные представления о патогенезе, клинике, подходы к лечению

Т.Н. Краснова

МГУ им. М.В. Ломоносова

Рассмотрены патогенез, клиника и лечение поражения почек у больных системной красной волчанкой (СКВ). Отмечено, что, если в начале заболевания признаки поражения почек имеются у 25–50% больных СКВ, то в дальнейшем они определяются почти у 60% взрослых и 80% детей. Описаны варианты поражения почек при СКВ.

Патогенез СКВ в целом рассмотрен на модели волчаночного нефрита. Представлены морфологическая классификация волчаночного нефрита, особенности основных нефрологических синдромов, клинические варианты (активный и неактивный). Указано, что лечебная тактика зависит от активности болезни, клинического и морфологического варианта волчаночного нефрита. Возможности современной иммуносупрессивной терапии, с одной стороны, позволили снизить долю больных с терминальной почечной недостаточностью, а с другой — продемонстрировали прогностическую важность поражения почек для течения болезни в целом.

Новые стратегии иммунологического вмешательства связаны с тотальным облучением лимфоидной системы или костного мозга с последующей пересадкой стволовых клеток.

Renal involvement in systemic lupus erythematosus: the present views of its pathogenesis and clinical manifestations and the approaches to its treatment

T.N. Krasnova

M.V. Lomonosov Moscow State University

The paper deals with the pathogenesis, clinical picture, and treatment of renal involvement in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). It is noted that at the onset of the disease, there are signs of renal involvement in 25–50% of patients with SLE; they are further detectable in almost 60% of adults and in 80% of children. The types of renal lesion are described in SLE.

The pathogenesis of SLE as a whole is examined on a model of lupus nephritis. The morphological classification of lupus nephritis, the specific features of major nephrological syndromes, and the clinical types (active and inactive) are given. Treatment policy is stated to depend on the activity of the disease, the clinical and morphological type of lupus nephritis. Current immunosuppressive therapy can reduce the proportion of patients with terminal renal failure on the one hand and shows the prognostic value of renal involvement for the course of the disease as a whole, on the other.

New immunological involvement strategies are associated with total irradiation of the lymphoid system or marrow, followed by stem cell grafting.

Поражение почек при системной красной волчанке (СКВ) остается одним из наиболее распространенных, тяжелых и прогностически важных висцеритов. Возможности современной иммуносупрессивной терапии, с одной стороны, позволили снизить долю больных с терминальной почечной недостаточностью, а с другой — продемонстрировали прогностическую важность поражения почек для течения болезни в целом [1–5].

При случайной выборке у 25–50% больных СКВ в начале заболевания имеются признаки поражения почек, а в дальнейшем они диагностируются почти у 60% взрослых и 80% детей [1, 5].

Поражение почек при СКВ на сегодняшний день представляется многоплановым (табл. 1).

Несомненно, что приведенная классификация условна. Редко можно обнаружить морфологические и клинические признаки только одного из перечисленных вариантов. Для СКВ характерно не только многоплановое поражение почек, в течение болезни воз-

можна трансформация одного варианта в другой. Это касается как морфологических классов самого волчаночного нефрита, так и сочетания или самостоятельного развития нефропатии, обусловленной сосудистыми поражениями [6–8].

Волчаночный нефрит — парадигма (модель) иммунокомплексного воспаления, механизм развития которого отражает патогенез СКВ в целом. Основу заболевания составляет поликлональная гиперактивность В-клеточной системы, проявляющаяся неконтролируемой продукцией антител, и/или дефекты Т-клеточной саморегуляции, приводящие к нарушению апоптоза клеток и процесса распознавания с потерей

Таблица 1. *Варианты поражения почек при СКВ*

ВОЛЧАНОЧНЫЙ НЕФРИТ (6 морфологических вариантов)

ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

СОСУДИСТЫЕ ПОРАЖЕНИЯ

иммунной толерантности к собственным антигенам, в первую очередь ядерным.

Среди эффекторных механизмов почечного повреждения выделяют комплемент, полиморфные клетки, моноциты, их факторы адгезии и аттрактантные молекулы, синтез цитокинов, хемокинов, эйкозаноидов, эндотелинов и т.д., большое значение придается повреждению CD8- и CD4+ Т-клетками и макрофагами интерстиция с последующим развитием фиброза и утратой перитубулярных капилляров.

К настоящему времени определено большое количество антител к различным фрагментам ядерных структур. Роль их в патогенезе СКВ неравнозначна, но может определять клинические особенности болезни. Антитела направлены против нуклеиновых кислот и белков, относящихся к внутриклеточной транскрипции и механизму трансляции: их основными мишенями являются нуклеосомы (ДНК-гистоны) или четверка антигенов из собственного хроматина, мелкие ядерные рибонуклеопротеины (sn RNP) и мелкие цитоплазматические рибонуклеопротеины (sc RNP). Диагностически значимыми считаются антитела, направленные против нативной ДНК, Smith (Sm)-антигена и C1q. Наибольшей специфичностью и патогенностью обладают антитела к двуспиральной (нативной) ДНК. Потенциально нефритогенными считаются антитела к ДНК изотипа IgG_{2b}, запускающие классический путь активации комплемента. Помимо антител к нативной ДНК, придается значение и другим аутоантителам к различным клеточным структурам. Так, анти-Ro- и анти-C1q + -антитела ассоциируются с тяжелым поражением почек. Особое влияние на клиническую картину болезни и прогноз волчаночного нефрита имеют антитела, с которыми связывают развитие антифосфолипидного синдрома (АФС) — антифосфолипидные антитела (АФА). АФА — гетерогенная популяция антител к антигенным детерминантам отрицательно заряженных (анионных) фосфолипидов и/или фосфолипидсвязывающим (кофакторным) белкам плазмы. К семейству АФА относятся: антитела, обуславливающие ложноположительную реакцию Вассермана, антитела, реагирующие с кардиолипином (аКЛ) и другими фосфолипидами, а также так называемый волчаночный антикоагулянт (ВА) — антитела, удлиняющие *in vitro* время свертывания крови в фосфолипидзависимых коагуляционных тестах. В последнее время стало известно, что в реализации взаимодействия АФА с фосфолипидами центральная роль принадлежит мутациям белков-кофакторов: β₂-гликопротеина 1 (β₂-ГП 1), протромбина, X, XIII фактора свертывания крови, белков C и S, метилтетрагидрофолатредуктазы и др. Полиморфизм генов прокоагулянтных белков и естественных антикоагулянтов может обуславливать развитие макро- и микроангиопатий и трансформировать клиническую и морфологическую картину нефропатии при СКВ [1, 4].

Морфология волчаночного нефрита отличается значительным полиморфизмом как в различных клубочках, так и в пределах одного клубочка и характеризуется пролиферацией клеток клубочков, расширением и интерпозицией мезангиума, мембранозными изменениями, поражением канальцев и интерстиция. Специфическими (хотя и не патогномоничными) для волчаночного нефрита морфологическими признаками считаются фибриноидный некроз капиллярных петель, ядерная патология — кариорексис и кариопикноз, резкое очаговое утолщение базальных мембран капилляров клубочков в виде «проволочных петель». Важным элементом повреждения является внутрисосудистый тромбоз (фибриновые и гиалиновые тромбы в просвете капилляров), возможно сочетающийся с наличием АФА или иммунных комплексов, содержащих криоглобулины.

При иммуногистохимии обнаруживают иммуноглобулины класса G, преимущественно IgG₁ и IgG₃; иногда, однако, преобладает IgA или IgM (табл. 2).

Клинически волчаночный нефрит отличается от брайтова нефрита своеобразным проявлением и выраженностью основных нефрологических синдромов. При «почечных» масках болезни, т.е. в случаях дебюта СКВ с поражения почек, такие особенности позволяют заподозрить основное заболевание, а при отсутствии морфологических данных — предположить тяжесть поражения почек и выбрать адекватный режим лечения.

Особенности основных нефрологических синдромов при волчаночном нефрите

Протеинурия — абсолютный признак волчаночного нефрита, отличается высокой неселективностью, редко достигает больших значений, как при брайтовом нефрите.

Нефротический синдром (НС) — при волчаночном нефрите не имеет такого прогностического значения, как при брайтовом нефрите. 10-летняя выживаемость у больных с НС и выраженным мочевым синдромом схожа, исключение составляет случаи дебюта болезни с НС. Особенность последнего при волчаночном нефрите — редкость развития гиповолемии, а частое сочетание гипертензии и гематурии у этих больных позволяет говорить о нередком сочетании с остонефритическим синдромом. Это объясняет меньшую выраженность НС при волчаночном нефрите и редкие гиповолемические кризы. Другой отличительной чертой НС является меньшая склонность к рецидивированию, чем при брайтовом нефрите.

Гематурия — важный критерий активности волчаночного нефрита, в 2–5% случаев бывает макрогематурия.

Лейкоцитурия — асептическая, с преимущественной лимфоцитурией.

Почечная недостаточность — большое значение имеет темп прироста сывороточного креатинина.

Л Е К Ц И Я

Таблица 2. Морфологическая классификация волчаночного нефрита

Класс	Морфологическая форма	Депозиты
I	I Нормальные клубочки А — нормальные при всех видах исследования; В — нормальные при световой микроскопии	Мезангиальные и субэндотелиальные
II	II Повреждения мезангия А — расширение мезангия и/или умеренная гиперклеточность; В — мезангиальная клеточная пролиферация	Мезангиальные и субэндотелиальные
III	Очагово-пролиферативный волчаночный нефрит: А — активные некротизирующие повреждения; В — активные и склерозирующие повреждения; С — склерозирующие повреждения	Мезангиальные, субэндотелиальные±субэпителиальные
IV	IV Диффузно-пролиферативный волчаночный нефрит (тяжелый мезангиальный/мезангиокапиллярный): А — с сегментарными повреждениями; В — с активными некротизирующими повреждениями; С — с активными и склерозирующими повреждениями; D — со склерозирующими повреждениями	Мезангиальные, субэндотелиальные±субэпителиальные
V	Мембранозный волчаночный нефрит: А — чистый мембранозный гломерулонефрит; В, С, D — ассоциированный с повреждениями II класса	А — только субэпителиальные В,С,D — в сочетании с другими
VI	VI Склерозирующий волчаночный нефрит	

Двойной прирост менее чем за 3 мес является критерием быстрого прогрессирования. Острая почечная недостаточность составляет 5–10%. Особо следует отметить, что в отличие от брайтова нефрита у больных волчаночным нефритом в стадии хронической почечной недостаточности часто отмечается высокая активность заболевания, т.е. волчаночный нефрит не всегда «выгорает» даже при наличии клинических признаков уремии и других признаков склероза почечной ткани, и многие больные на программном гемодиализе должны получать иммуносупрессивную терапию.

Артериальная гипертензия (АГ) встречается у 60–70% больных. Частота АГ и состояние гемодинамики тесно связаны со степенью активности волчаночного нефрита. Повреждающее действие АГ на почки, сердце, головной мозг и кровеносные сосуды при СКВ усугубляется аутоиммунным повреждением этих же органов-мишеней. АГ ухудшает общую и «почечную» выживаемость, увеличивает риск гибели больных от сердечно-сосудистых осложнений. Обратимость повышения АД при достижении ремиссии волчаночного нефрита также подтверждает связь АГ при этом заболевании с активностью процесса. Нефросклероз влияет на уровень АД лишь в тех случаях, когда он достигает значительной выраженности. Риск развития стероидной АГ у больных с СКВ составляет 8–10%, а при поражении почек — до 20%. Для развития стероидной АГ имеет значение не только доза, но и длительность лечения глюкокортикоидами (ГК). При умеренной активности процесса особую роль как причина АГ приобретает АФС.

В зависимости от тяжести клинической картины, течения и прогноза выделяют следующие клинические варианты волчаночного нефрита: активный и неактивный (табл. 3) [1].

Таблица 3. Клинические варианты волчаночного нефрита

АКТИВНЫЙ НЕФРИТ

быстро прогрессирующий;
медленно прогрессирующий:
а) с нефротическим синдромом;
б) с выраженным мочевым синдромом

НЕАКТИВНЫЙ НЕФРИТ

с минимальным мочевым синдромом или субклиническая протеинурия

Сосудистые поражения могут быть обусловлены как основным процессом, так и сопутствующим АФС. Кроме того, в последнее время широко обсуждается и раннее развитие атеросклероза, в том числе с поражением и сосудов почек [9–12]. Клинически и патоморфологически сосудистые поражения представлены васкулитами и васкулопатиями. К сосудистым поражениям почек в ассоциации с АФС относят развитие нефропатии за счет поражения как крупных сосудов — макроангиопатии (венозные и артериальные тромбозы, стеноз или окклюзия почечных артерий с развитием реноваскулярной гипертензии и/или острой почечной недостаточности), так и поражения микроциркуляторного русла в рамках тромботической микроангиопатии внутрипочечных сосудов с развитием ишемической нефропатии [6–8].

Л Е К Ц И Я

Атеросклероз и артериолосклероз приводят к развитию ишемической болезни почек.

Лечебная тактика зависит от активности болезни, клинического и морфологического варианта волчаночного нефрита [1,13]. Биопсия почки необходима для характеристики морфологических изменений с целью выбора адекватной терапии, а также для оценки прогноза заболевания. Активность терапии должна соответствовать активности болезни: чем выше активность процесса и тяжелее клинические и морфологические признаки болезни, тем раньше следует назначать активную терапию. Сопутствующая высокая АГ не является противопоказанием к применению интенсивного лечения, поскольку в большинстве случаев является отражением активности процесса и исчезает при ремиссии заболевания.

Для достижения ремиссии (индукционная терапия) используют ГК в сочетании с цитостатиками. Чаще пероральный прием ГК сочетают с проведением пульс-терапии, что позволяет повысить эффективность проводимой терапии и снизить риск осложнений.

Применение цитостатиков при волчаночном нефрите для индукционной и поддерживающей терапии признается в настоящее время обязательным. Среди цитостатиков при тяжелых вариантах болезни отдают предпочтение циклофосфамиду (ЦФА) по интермиттирующей схеме в сверхвысоких дозах (пульс-терапия).

После достижения ремиссии вместо ЦФА для поддерживающей терапии используют азатиоприн (АЗА) или селективные препараты микофеноловой кислоты [14–16].

Сроки поддерживающей терапии определяются эмпирически, однако даже при полной ремиссии заболевания требуется длительная поддерживающая терапия, нередко в течение нескольких лет (в большинстве случаев пожизненная: для женщин — 5 мг, для мужчин — 7,5 мг).

Несмотря на проводимые клинические испытания, сравнивающие эффективность цитостатиков об-

щего (ЦФА и АЗА) и селективного действия, пока не получено убедительных данных о преимуществе последних. Вместе с тем результаты использования поддерживающих режимов терапии как одних, так и других групп препаратов сопоставимы.

Проходят клинические испытания и других селективных препаратов. *Новые стратегии иммунологического вмешательства связаны с тотальным облучением лимфоидной системы или костного мозга с последующей пересадкой стволовых клеток.* Современные биотехнологии предлагают группу антицитокиновых препаратов [anti-TNF α , anti-interleukin 1-receptor: anakinra, anti-interleukin 10, anti-interleukin 6-receptor, anti-interferon α , anti B-lymphocyte stimulator (Blys)], а также моноклональные антитела (anti-CD20: rituximab, anti-CD22: epratuzumab) и молекулярные блокаторы, прерывающие специфические звенья иммунного распознавания. Есть первые экспериментальные и клинические опыты применения LJP394, селективно воздействующего на синтез антител к ds ДНК В-лимфоцитами, ингибитора C5-фракции комплемента «Alexion», простагландина 1, антагонистов рецепторов тромбосана, T cell vaccination и др.

Наличие АФС диктует необходимость применения антикоагулянтов и антиагрегантов не только в период обострения, но и в ряде случаев пожизненно.

При развитии терминальной почечной недостаточности проводят гемодиализ или выполняют трансплантацию почек.

В отличие от первичного гломерулонефрита в терминальной стадии волчаночного нефрита возможно сохранение высокой активности волчаночного процесса, о чем свидетельствуют многочисленные экстраренальные симптомы. Поэтому, несмотря на развитие нефросклероза, у таких больных необходимо продолжить иммуносупрессивную терапию на фоне сеансов гемодиализа. Трансплантация почки проводится при отсутствии признаков активности СКВ [1, 4, 5, 13].

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Тареева И.Е., Краснова Т.Н. Поражение почек при системной красной волчанке. Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина, 2000.
2. Vu T.V., Escalante A. A comparison of quality of life of patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 1999; 26: 2595–601.
3. Trager J., Ward M.M. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. Current Opinion in Rheumatology 2001; 13: 345–51.
4. Cervera R., Khamashta M.A., Font J. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period. Medicine 2003; 82(5): 299–308.
5. Камерон Дж.С. Волчаночный нефрит и его ведение в 2001 г. В кн.: Успехи нефрологии. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Русский врач, 2001; 145–64.
6. Тареева И.Е., Шилов Е.М., Краснова Т.Н. и др. Волчаночный нефрит в середине XX и начале XXI века. Тер арх 2001; 6: 5–10.
7. Метелева Н.А., Козловская Н.Л. Поражение почек при антифосфолипидном синдроме. Тер арх 2004; 9: 91–6.
8. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Козловская Н.Л. и др. Первичный антифосфолипидный синдром — «венозный» и «артериальный» варианты течения. В кн.: Клинические разборы. Внутренние болезни. Под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2005; 261–77.
9. Стенина О.А., Сорокин Е.В., Фомичева О.А. и др. Распространенность и факторы риска атеросклероза у больных системной красной волчанкой. Кардиология 2005; 11: 105–8.
10. Kao A.H., Sabatine J.M., Manzi S. Update on vascular disease in systemic lupus erythematosus. Current Opinion in Rheumatology 2003; 15: 519–27.
11. Kohler H.P., Futers T.S., Grant P.J. Prevalence of three common polymorphisms in the A-subunit gene of factor XIII in patients with coronary artery disease. Thromb Haemost 1999; 81(4): 511–5.
12. Ward M.M. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism 1999; 42(2): 338–46.
13. Шилов Е.М. Волчаночный нефрит: стратегия и лечение. Тер арх 2006; 5: 76–85.
14. D'Crus. Mycophenolate mofetil of systemic vasculitis. Lupus 2005; 14: 55–7.
15. Chan T., Tse K., Tang C. et al. Long-term study of micophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. Am J Soc Dis 2005; 16: 1076–84.
16. Cune W. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis. N Engl J Med 2005; 353: 2282–4.